

⑤1

Int. Cl.:

B 01 j, 1/00

A 61 k, 9/00

A 01 n, 17/08

A 61 l, 13/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
DEUTSCHES PATENTAMT



⑥2

Deutsche Kl.:

12 g, 1/01

30 h, 9/08

45 l, 17/08

30 i, 3

⑩

Offenlegungsschrift 2 328 409

⑪

Aktenzeichen: P 23 28 409.5

⑫

Anmeldetag: 4. Juni 1973

⑬

Offenlegungstag: 20. Dezember 1973

Ausstellungsriorität: —

⑭ Unionspriorität

⑮ Datum: 5. Juni 1972 25. April 1973 25. April 1973

⑯ Land: V. St. v. Amerika

⑰ Aktenzeichen: 259469 354325 354344

⑲ Bezeichnung: Nach dem Osmose-Prinzip arbeitender Wirkstoff-Spender

⑳ Zusatz zu: —

㉑ Ausscheidung aus: —

㉒ Anmelder: Alza Corp., Palo Alto, Calif. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. Frhr. von, Dr.; Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz, R., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

㉓ Als Erfinder benannt: Zaffaroni, Alejandro; Michaels, Alan S.; Atherton, Calif.; Higuchi, Takeru, Lawrence, Kan.; Theeuwes, Felix, Los Altos, Calif. (V.St.A.)

D 12 73 309 851/1177

④ 12.73 309 851/1177 19/90

ORIGINAL INSPECTOR

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E.V. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

2328409

8 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (0811) 66 20 51
TELEX 5 24 070
TELEGRAMME:
PROTECTPATENT MÜNCHEN

10-43 016

Beschreibung

ALZA Corporation,
950 Page Mill Road,
Palo Alto, California 94304, USA

Nach dem Osmose-Prinzip arbeitender Wirkstoff-Spender

Die Erfindung betrifft einen nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Wirkstoff-Spender zur Abgabe eines Wirkstoffes mit gesteuerter Abgabegeschwindigkeit.

Viele Wirkstoffe, wie z.B. Arzneimittel und landwirtschaftliche Chemikalien, haben eine bessere Wirkung, wenn sie über längere Zeiträume hinweg mit gesteuerten Abgabegeschwindigkeiten verabreicht werden. In der Vergangenheit wurden gesteuerte Freisetzungsgeschwindigkeiten für Wirkstoffe hauptsächlich dadurch erreicht, daß man den Wirkstoff in einen Überzug oder eine Membran einschloß, die sich langsam zersetzt und den Wirkstoff freigibt, oder daß man den Wirkstoff mit einer Membran umgab, durch die der Wirkstoff langsam diffundieren kann.

Auch wurden in der Vergangenheit zur Verabreichung von Wirkstoffen Osmose und osmotischer Druck angewandt, jedoch war hierbei die Verwendung komplizierter Mehrkammer-Körper mit wandernder Trennwand erforderlich, wie beispielsweise in Austral. J. Exp. Biol., Band 30, S. 415 bis 420 (1955), beschrieben. Der in dieser Veröffentlichung dargestellte Körper

309851/1177

2328409

weist drei Kammern auf. Eine davon ist mit Wasser gefüllt und von einer zweiten Kammer durch eine semipermeable Membrane getrennt. Die zweite Kammer enthält eine Kongorot-Lösung. Diese zieht durch Osmose-Wirkung Wasser aus der ersten Kammer durch die Membrane hindurch an. Mit zunehmendem Volumen der zweiten Kammer wird auf die dritte Kammer, die Wirkstoff enthält, Druck ausgeübt und dadurch der Wirkstoff abgegeben.

Ein weiterer Wirkstoff-Spender herkömmlicher Art ist der in der US-Patentschrift 3 604 417 beschriebene Spender, bei dem eine semipermeable Membrane und eine osmotisch wirksame gelöste Substanz erforderlich sind, die durch einen beweglichen Kolben von einer Lösung des Wirkstoffes getrennt ist. Der bewegliche Kolben wird durch osmotischen Druck bewegt und schiebt den Wirkstoff aus dem Spender hinaus. Die Notwendigkeit eines beweglichen Kolbens setzt der Formgebung des Spenders enge Grenzen und führt zu Konstruktionsproblemen, die die Anwendung des Spenders eingeschränkt haben.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Wirkstoff-Spender mit einfacherem Aufbau und ohne bewegliche Teile zu schaffen, der eine gesteuerte, kontinuierliche Abgabe einer Vielzahl von Wirkstoffen über längere Zeiträume ermöglicht.

Nach dem Osmose-Prinzip arbeitender Wirkstoff-Spender zur gesteuerten und kontinuierlichen Abgabe eines Wirkstoffes an eine Anwendungsstelle über einen längeren Abgabezzeitraum aus einer Wirkstoff-Kammer, in der ein zur Abgabe ausreichender Überdruck durch sich auf einer Seite einer semipermeablen Wand aufgrund eines Osmosvorgangs erhöhenden Drucks erzeugt wird, der sich erfindungsgemäß dadurch auszeichnet, daß die Wand der Wirkstoff-Kammer aus einem semipermeablen Material hergestellt ist, das während des Abgabezitraumes erhalten bleibt und für den Durchtritt einer an der Anwendungsstelle vorhandenen Außenflüssigkeit durchlässig, jedoch für den

309851/1177

Durchtritt des Wirkstoffes im wesentlichen undurchlässig ist, daß in der Kammer eine osmotisch wirksame gelöste Substanz eingeschlossen ist, und daß zur Freisetzung von Wirkstoff aus dem Spender wenigstens ein vorbestimmter (vorgeformter) kleiner Durchlaß die Verbindung zwischen der Kammer und der Umgebung des Spenders herstellt, und nach dem Einsetzen des Spenders in die Anwendungsstelle aus dieser kommende Außenflüssigkeit durch die semipermeable Wand mit einer durch den osmotischen Druckunterschied an dieser bestimmten Geschwindigkeit in die Kammer dringt und in der Kammer den erforderlichen Überdruck erzeugt, der den Wirkstoff mit der bestimmten Geschwindigkeit über den längeren Zeitraum durch den Durchlaß in die Anwendungsstelle drängt.

Die Erfindung schafft somit einen einfachen, nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Spender, dessen Wand eine osmotisch wirksame gelöste Substanz mit einem Wirkstoff umschließt und enthält. Die Wand weist einen kleinen Durchlaß auf, der die Verbindung zwischen der Wirkstoff enthaltenden gelösten Substanz und der Umgebung des Spenders herstellt. Die Wand des Spenders besteht wenigstens zum Teil aus einem Material, das für an der Anwendungsstelle des Spenders gewöhnlich vorhandene Außenflüssigkeit semipermeabel, für den Wirkstoff jedoch im wesentlichen undurchlässig ist. Bei der Anwendung durchdringt die Außenflüssigkeit, die gewöhnlich Wasser ist, die semipermeablen Teile der Wand und löst einen Teil der von der Wand eingeschlossenen und Wirkstoff enthaltenden osmotisch wirksamen gelösten Substanz auf. Bei weiterem Durchtritt von Flüssigkeit durch die Wand entsteht ein osmotischer Druck, der die Abgabe des Wirkstoffes durch den kleinen Durchlaß hindurch bewirkt. Bei Bedarf kann zur Drosselung der Abgabegeschwindigkeit an der semipermeablen Membrane ein Überzug aus einem Material angebracht sein, das sich in bestimmten Umgebungen (Medien) zersetzt (abbaut). Mit diesem Überzug läßt sich die freiliegende Fläche des semipermeablen Materials verändern. So lange wie sich im Innern des Spenders ungelöste osmotisch

wirksame gelöste Substanz befindet, bleibt die Lösung dieser Substanz im Spender gesättigt und die Fläche der semipermeablen Membran ist konstant. Die Geschwindigkeit, mit der der gelöste Wirkstoff aus dem Spender ausgeschieden wird, bleibt konstant, d.h. die Freisetzung (Freisetzungsgeschwindigkeit) hat eine Zeitabhängigkeit nullter Ordnung. In den Fällen, in denen der Wirkstoff in einer gekörnten, beispielsweise mikroverkapselten Form abgegeben wird, kann es vorkommen, daß die Freisetzung des Wirkstoffes nicht vollständig parallel zur Freisetzung der osmotisch wirksamen gelösten Substanz verläuft. Durch Verändern des Verhältnisses zwischen Wirkstoff und osmotisch wirksamer gelöster Substanz ist eine konstante Wirkstoff-Freisetzung erzielbar.

Die Erfindung wird im folgenden anhand schematischer Zeichnungen mehrerer Ausführungsbeispiele mit weiteren Einzelheiten erläutert. In der Zeichnung zeigt:

Fig. 1 eine Ansicht in teilweise aufgeschnittener Darstellung eines Spenders nach der Erfindung,

Fig. 2 eine Draufsicht auf einen Spender nach der Erfindung in einer Ausführung zur Abgabe von Augenheilmitteln,

Fig. 3 eine Ansicht in vergrößertem Maßstab und im Schnitt längs der Linie 3-3 in Fig. 2,

Fig. 4 eine perspektivische Ansicht in auseinandergezogener Darstellung des in Fig. 2 gezeigten Spenders,

Fig. 5 eine schematisiert gezeichnete Ansicht von vorn eines menschlichen Auges mit eingesetztem Spender der in Fig. 2 dargestellten Ausbildungsform,

2328409

Fig. 6 eine Ansicht von vorn im Schnitt einer Gebärmutterhöhlung mit eingesetztem Spender nach der Erfindung,

Fig. 7 eine Ansicht, teilweise im Schnitt, eines erfindungsgemäßen, nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Spenders für Arzneimittel zur analen Anwendung,

Fig. 8 einen Schnitt durch einen Spender nach der Erfindung zur oralen Verabreichung über Osmose,

Fig. 9 einen Schnitt durch eine Ausbildungsform nach der Erfindung, bei der zur Veränderung der Wirkstoffabgabe durch den Spender die semipermeablen Membranen mit temporären zersetzbaren Überzügen versehen sind,

Fig. 10 einen Schnitt durch einen Spender nach der Erfindung zur oralen Verabreichung von Arzneimitteln über Osmose mit einem zersetzbaren äußeren Überzug, und

Fig. 11 bis 14 Diagramme der mit Spendern nach der Erfindung erzielbaren Wirkstoff-Freisetzungskurven.

Der nach dem Osmose-Prinzip arbeitende Spender nach der Erfindung ist in Fig. 1 mit 10 bezeichnet und weist einen Hauptteil 11 mit einer Wand 14 auf, die, wie die aufgeschnittenen Figurenhälften 13 zeigt, eine Kammer 15 umgibt. Diese dient zur Aufnahme eines Wirkstoffes oder eines einen Wirkstoff enthaltenden Gemischs. Beide sind in der Zeichnung nicht dargestellt. An den Hauptteil 11 schließt sich ein Hals 12 an. Dieser kann mit dem Hauptteil 11 einstückig ausgebildet oder aber gesondert hergestellt und dann mit dem Hauptteil 11 verbunden sein.

Die Wand 14 des Spenders 10 besteht wenigstens zum Teil aus einem semipermeablen Material. Dieses weist in allen Richtungen einheitliche Merkmale auf, d.h. es ist im wesentlichen un-durchlöchert und im wesentlichen homogen. Wird der Spender 10

2328409

bei der Anwendung in eine Umgebung eingesetzt, in der er von außen von einer Flüssigkeit umgeben ist, lösen sich Moleküle dieser Außenflüssigkeit im semipermeablen Material der Wand 14 und diffundieren durch dieses hindurch. Die Außenflüssigkeit kommt dann in Berührung mit dem Wirkstoff oder mit dem Wirkstoff enthaltenden Gemisch. Der Wirkstoff oder eine Komponente des Gemisches muß ein osmotisch wirksames Gelöstes sein und durch Auflösung in der Außenflüssigkeit einen Konzentrationsunterschied zwischen den Flüssigkeiten beiderseits des semipermeablen Materials der Wand 14 hervorrufen. Dieser Konzentrationsunterschied bewirkt weiteres Diffundieren von Lösungsmittel-Molekülen in die Kammer 15, so daß ein osmotischer Druck entsteht und Lösungsmittel, das Moleküle des osmotisch wirksamen Gelösten und Wirkstoff enthält, aus dem Spender 10 über den Durchlaß 16 an die Umgebung 17 abgegeben wird. Die (Geschwindigkeit der) Wirkstoffabgabe aus dem Spender 10 bleibt so lange konstant wie sich in der Kammer 15 ungelöstes osmotisch wirksames Gelöstes befindet.

In Fig. 2, 3, 4 und 5 ist eine weitere gebräuchliche Ausbildungsform des erfindungsgemäß ausgebildeten Spenders 10 in verschiedenen Ansichten dargestellt. Die Beschreibung dieser Ausbildungsform nach der Erfindung und ihre Wirkungsweise trifft auch auf andere Ausbildungsformen zu. Der Spender 10 hat eine bohnengleichmäßige Gestalt und dient zur Abgabe von Augenheilmitteln. Wie deutlich aus Fig. 4 hervorgeht, weist der Spender 10 eine Hohlkammer auf, die von schichtweise kombinierten Außenwänden 14 und 18 und einer Innenwand 19 umschlossen und begrenzt ist. In der Innenwand 19 ist ebenfalls ein kleiner Durchlaß 16 ausgebildet, der aus der Innenkammer des hohlen Spenders 10 zu der Außenumgebung 17 im Augenbereich führt. Die Innenkammer 15 (Fig. 3) enthält eine Zubereitung, die wenigstens zum Teil in der Flüssigkeit, die in der Außenumgebung des Augenbereichs vorhanden ist, löslich ist und ein Arzneimittel 20 (Fig. 3) enthält. Von der die Innenkammer 15 umschließenden Wand des Spenders 10, das sind die Außenwände 14 und 18 und die Innenwand 19, ist wenigstens ein Teil

309851/1177

2328409

semipermeabel, so daß Flüssigkeit aus dem Augenbereich, in diesem Fall Wasser, an bestimmten Stellen durch Diffusion in die Innenkammer 15 eindringen kann.

Eine beliebige oder alle Wände 14, 18 und 19 können in der beschriebenen Weise semipermeabel sein. Jene Teile der die Kammer 15 umgebenden Wände, die nicht semipermeabel sind, sollen für die Außenflüssigkeiten aus dem Augenbereich und für den Inhalt der Kammer 15 im wesentlichen undurchlässig sein.

Die zur Herstellung der Wände 14, 18 und 19 verwendeten Materialien sollen während der Zeit der Arzneimittel-Abgabe in den Außenflüssigkeiten im wesentlichen unlöslich, nicht-allergen und biologisch inert sein. Sind die Wände des Spenders 10 aus einem unlöslichen Material hergestellt, muß der Spender, nachdem er seinen Arzneimittelvorrat abgegeben hat, fortgenommen werden. Dies lässt sich vermeiden, indem man Wände verwendet, die während der Zeit der Arzneimittelfreisetzung erhalten bleiben und erst danach zu unschädlichen Endprodukten biologisch abgebaut werden.

In der Kammer 15 des Spenders 10 ist eine osmotisch wirksame Zubereitung eines Augenheilmittels eingeschlossen. Um osmotisch wirksam zu sein, muß eine Komponente der Zubereitung in der in der Außenumgebung vorhandenen Flüssigkeit, die in Fig. 3 mit 21 bezeichnet ist und die Wände des Spenders 10 durchdringt, löslich sein. Bei dem in Fig. 2 bis 5 dargestellten Spender für Augenheilmittel handelt es sich bei der permeablen (durchdringungsfähigen) Flüssigkeit um Tränenwasser, so daß eine Komponente der Zubereitung wasserlöslich sein muß. Diese Löslichkeit ist notwendig, damit die Zubereitung als osmotisch wirksame gelöste Substanz wirken, d.h. an den semipermeablen Wänden eine unterschiedliche Wasseraktivität (unterschiedliche Konzentrationen in Wasser) herbeiführen und im Innern des Spenders 10 einen osmotischen Druck erzeugen kann. Die in der

2328409

Kammer 15 enthaltene Zubereitung kann allein aus Arzneimitteln, die in einer permeablen Flüssigkeit löslich sind, zusammengesetzt sein. Die Verwendung von unlöslichen Arzneimitteln ist möglich, wenn diesen osmotisch wirksame gelöste Substanzen zugemischt sind.

Bei der Anwendung wird der in Fig. 2 bis 5 dargestellte, ein Augenheilmittel enthaltende Spender 10 in den Tränensack des Auges eingesetzt (Fig. 5). Aus Fig. 5 ist zu erkennen, daß der Spender 10 so eingesetzt ist, daß er unmittelbar am Augapfel 33 anliegt, um dem Auge 29 Arzneimittel über Osmose zuzuführen. Zum Auge 29 gehören Augenlider 30 und 31 sowie Wimpern 32 und 36. Der Augapfel 33 ist in seinem hinteren Bereich zum größten Teil von einer Sklera 34 und im mittleren Bereich von einer Kornea 35 bedeckt. Die Augenlider 30 und 31 sind mit einer (nicht gezeichneten) Epithelmembran oder einer Augenlid-Bindehaut überzogen. Die Sklera 34 ist von der Konjunktiva bulbi überzogen. Die Lidbindehaut des oberen Augenlides 30 und der darunter liegende Teil der Konjunktiva bulbi bilden einen in Fig. 5 nicht gezeichneten oberen Tränensack (Umschlagfalte), während die Lidbindehaut des unteren Augenlides 31 und der darunter liegende Teil der Konjunktiva bulbi einen mit einer gestrichelten Linie 38 angedeuteten unteren Tränensack (Umschlagfalte) bilden. Der in Fig. 2 bis 4 dargestellte Spender 10 läßt sich in beide Tränensäcke einsetzen und ist in Fig. 5 mit gestrichelten Linien in seiner Wirkstellung gezeichnet.

Die nach dem Osmose-Prinzip arbeitende Vorrichtung nach der Erfindung läßt sich für die Abgabe einer großen Vielfalt von Wirkstoffen verwenden. Unter "Wirkstoffen" werden in dieser Beschreibung und in den nachfolgenden Schutzansprüchen auch solche Verbindungen oder Zubereitungen aus Stoffen verstanden, die im dispergierten Zustand in flüssigkeitenthaltenen Anwendungsstellen eine vorbestimmte wohltuende und vorteilhafte Wirkung hervorbringen. Wirkstoffe sind beispielweise

2328409

Pestizide, Herbizide, Germizide, Biozide, Algizide, Rodentizide, Fungizide, Insektizide, Antioxidantien, Pflanzenwuchs fördernde und hemmende Mittel, Konservierungsmittel, oberflächenwirksame Mittel, Desinfektionsmittel, Katalysatoren, Fermentations-Wirkstoffe, Nährstoffe, Arzneimittel, pflanzliche Mineralien, Mittel zur Unfruchtbarmachung, pflanzliche Hormone, Luftreinigungsmittel, Mittel zur Schwächung (Abschwächung) von Mikroorganismen u.ä. Der Spender nach der Erfindung lässt sich mit zweckentsprechenden Gestaltformen und Größen für die Freisetzung dieser Wirkstoffe an die gewählten flüssigkeitenthaltenden Umgebungen, wie z.B. Körperhöhlen, Flüsse, Aquarien, Felder und Behälter ausbilden.

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist in diesen Anwendungsstellen, beispielsweise in landwirtschaftlicher oder physiologischer Umgebung, Wasser vorhanden. Wasser ist die ideale Flüssigkeit zum Durchdringen der semipermeablen Wände der Vorrichtung. Zur Herstellung der semipermeablen Teile der Wände der erfindungsgemäß ausgebildeten Spender werden daher Materialien verwendet, die für Wasser durchlässig, für gelöste Substanzen jedoch im wesentlichen undurchlässig sind. Zu den gebräuchlichsten Materialien für die Herstellung der Wand gehören Membranen für Osmose und umgekehrte Osmose, wie z.B. weichmacherfreies Zelluloseacetat, plastiziertes Zellulose-triacetat, Agaracetat, Amylose-triacetat, Beta-Glucanacetat, Beta-Glucantriacetat, Acetaldehyd-dimethyl-acetat, Zellulose-acetat-methylcarbamat, Zelluloseacetatsuccinat, Zellulose-acetat-dimethaminoacetat, Zelluloseacetat-Äthylcarbonat, Zelluloseacetat-chloracetat, Zelluloseacetat-Äthyloxalat, Zelluloseacetat-methylsulfonat, Zelluloseacetat-butylsulfonat, Zelluloseäther, Zelluloseacetatpropionat, Poly(vinylmethyl)-äther-Copolymere, Zelluloseacetat-diäthylaminoacetat, Zelluloseacetatoctat, Zelluloseacetatlaurat, Methyl-Zellulose, Zelluloseacetat-p-toluolsulfonat, Triacetat des Gummiarabicum, Zelluloseacetat mit acetylierter Hydroxyäthyl-Zellulose, hydroxyliertes Äthylenevinylacetat, aromatische stickstoffhaltige Polymer-Membranen, die durchlässig für Wasser, jedoch für

2328409

gelöste Substanzen im wesentlichen undurchlässig sind,
Osmose-Membranen aus polymeren Epoxiden, sowie Osmose-Membranen
aus Copolymeren eines Alkenoxids und Alkylglycidyläther.

Für die Herstellung von semipermeablen Wänden für erfindungsgemäß ausgebildete Spender sind im allgemeinen Materialien geeignet, die bei der in der Anwendungsstelle herrschenden Temperatur gegen eine gesättigte Lösung des Kammerinhaltes bei atmosphärischem Druck eine Durchlässigkeit für Flüssigkeit zwischen 0,01 und 10 cm³/cm² je Stunde oder Tag oder höher aufweisen und gleichzeitig für die gelöste Substanz in hohem Grade undurchlässig sind. Bei bevorzugten Materialien beträgt die Wassersorption bei Umgebungstemperaturen mehr als fünf und weniger als dreißig Gew.-Prozent. Die in den Spendern nach der Erfindung eingeschlossenen und von diesen über Osmose abgegebenen Zubereitungen enthalten, wie bereits erwähnt, eine große Vielfalt von Wirkstoffen. Eine Art der von den Spendern freisetzbaren Wirkstoffen sind Arzneimittel. Unter "Arzneimittel" wird im weiten Sinne eine physiologisch oder pharmakologisch aktive Substanz verstanden, mit der eine örtlich begrenzte oder das System als Ganzes erfassende Wirkung an der Verabreichungsstelle oder in einem von der Anwendungsstelle entfernen Bereich herbeigeführt wird.

Zu den Arzneimitteln, die verabreicht werden können, zählen anorganische und organische Verbindungen, beispielsweise auf das zentrale Nervensystem wirkende Arzneimittel wie z.B. Hypnotica und Sedativa, d.h. Natrium-Pentobarbital und Phenobarbital; Antidepressiva wie z.B. Isocarboxazid und Nialamid; Tranquillantien wie z.B. Chloropromazin und Promazin; Antikonvulsiva; ^{Muskel-}Spasmolytika und Mittel gegen die Parkinson'sche Krankheit; fiebersenkende und Entzündung bekämpfende Mittel wie z.B. Aspirin; örtlich wirkende Betäubungsmittel wie z.B. Procain; Spasmolytika und Mittel gegen Geschwürbildung wie z.B. Scopolamin; Prostaglandine wie z.B. PGE₁, PGE₂, PGF_{1α}, PGE₂ α und PGA; antimikrobielle Mittel

2328409

(Antibiotika) wie z.B. Penicillin; hormonale Wirkstoffe wie z.B. Prednisolon; Oestrogen-Steroide wie z.B. 17β -Estradotil und Thinylestradotil; Steroide der Progesteron-Reihe beispielsweise zur Konzeptionsverhütung, wie z.B. 17α -hydroxyprogesteronacetat, 19-Nor-Progesteron, Nor-Ethindron u.ä.; Sympathomimetika; kardiovaskulare Mittel; Diuretika; Mittel gegen parasitäre Erkrankungen; hypoglykämische Mittel, und Augenheilmittel wie z.B. Pilocarpin-Base, Pilocarpinhydrochlorid, Pilocarpinnitrat.

Soll ein Wirkstoff freigesetzt werden, der in der die Trennwand durchdringenden Flüssigkeit, d.h. Wasser, beschränkt löslich ist, so können solchen Wirkstoffen mit Vorteil verschiedene/den osmotisch wirksamen gelösten Substanzen zusetzbare Stoffe, umfassend organische und anorganische Verbindungen, beigegeben werden. Unter einem "beschränkt löslichen" Wirkstoff wird in diesem Zusammenhang ein Wirkstoff verstanden, dessen Löslichkeit in der Flüssigkeit weniger als etwa 1 Gew.-% beträgt. Zu den mit Vorteil als Zusätze verwendbaren osmotisch wirksamen gelösten Substanzen zählen Salze wie z.B. Magnesiumsulfat, Magnesiumchlorid, Natriumchlorid, Lithiumchlorid, Kaliumsulfat, Natriumcarbonat, Natriumsulfat, Lithiumsulfat, Kaliumchlorid, Calciumbicarbonat, Natriumsulfat, Calciumsulfat, saures Kaliumphosphat und Calciumlaktat sowie Verbindungen wie z.B. d-Mannit, Harnstoff, Inositol, Weinsäure, Rohrzucker, Raffinose, Glukose und α -d-Laktosemonohydrat.

Durch Zugabe unterschiedlicher Mengen dieser gelösten Zusatzsubstanzen zu den beschränkt löslichen Wirkstoffen wird an der semipermeablen Wand ein erhöhter Unterschied der Wasseraktivität erzielt, mit dem eine Erhöhung (Verstärkung) des Flüssigkeitsflusses in einer Richtung durch die Wand und der Wirkstoffabgabe einhergeht.

Diese gelösten Zusatzsubstanzen können auch besser löslichen Wirkstoffen zugesetzt werden, um die Geschwindigkeit ihrer

2328409

durch Osmose bewirkten Freisetzung einzustellen. Die Verwendung der gelösten Substanzen erfolgt vorteilhaft durch Vermischung mit dem Wirkstoff, entweder vor dem Einfüllen in die Kammer oder durch Selbstvermischung nach dem Einfüllen in die Kammer.

Handelt es sich um einen löslichen Wirkstoff, so wird dieser gewöhnlich als gesättigte Lösung in der die Wände infolge Osmose durchdringenden Flüssigkeit freigesetzt.

Bei einem beschränkt löslichen Wirkstoff kann es zweckmäßig sein, ihn in Form einer Suspension in der strömenden Flüssigkeit abzugeben. Im letztgenannten Fall ist es notwendig, daß die Wirkstoffteilchen klein genug sind, um die Abgaböffnung passieren zu können. Die Größe dieser Teilchen soll vorzugsweise nicht mehr als zwischen 3/4 und 1/10 der Größe der Abgaböffnung betragen. Es ist häufig zweckmäßig, die Suspension in der Flüssigkeit dadurch zu begünstigen, daß man dem gelösten Wirkstoff ein Schutzkolloid oder Dispergents zusetzt. Hierzu gehören beispielsweise die wasserlöslichen Gummen, Carboxymethyl-Zellulose, Poly(vinylalkohol)-Gelatine und nicht-toxische oberflächenaktive Mittel wie z.B. Glycerylmonostearat, Lecithin und Sorbitanmonooleat.

Die Menge des anfänglich im Spender befindlichen Wirkstoffes ist im allgemeinen nicht begrenzt und ist größer oder gleich der Summe aus der zur Herbeiführung der osmotischen Wirkung des Spenders erforderlichen Wirkstoffmenge und der Wirkstoffmenge, die nach Freisetzung aus dem Spender die angestrebte Wirkung des Wirkstoffes zustande bringt. Da im Rahmen der Erfindung eine Vielfalt von Vorrichtungen verschiedener Größen und Formgebungen für eine Vielfalt von Anwendungen möglich ist, besteht für die im Spender eingeschlossene Wirkstoffmenge keine kritische obere Grenze. Die untere Grenze ist abhängig von der osmotischen Aktivität, der Abgabedauer des Produktes und der Aktivität des Wirkstoffes. Im allgemeinen

2328409

enthält der Spender zwischen 0,01 und 90 oder mehr Gew.-% eines Wirkstoffes oder eines Gemisches aus Wirkstoff und gelöster Substanz. Meistens ist der Spender in Größe und Form so ausgebildet, daß er zwischen 0,01 und 5 cm³ des in der Flüssigkeit enthaltenen Produktes pro Stunde während mehrerer Stunden, Tage, Monate oder längerer Zeiträume abgibt.

Unter "Durchlaß" oder "Öffnung" und "Durchlaß in Verbindung stehend mit" werden Gebilde verstanden, durch die das Produkt unter der Wirkung der osmotischen Pumparbeit des Spenders aus diesem austritt. Hierzu gehören Aussparungen, Öffnungen und Porenelemente, durch die das Produkt wandern kann. Unter die angegebenen Begriffe fallen ebenso biologisch abbaubare Materialien, die in der Anwendungsstelle zerfallen und einen Durchlaß freigeben.

Die Größe des Durchlasses soll so gewählt sein, daß der Wirkstoffausstoß infolge Diffusion in der im Durchlaß vorhandenen Flüssigkeit, $\frac{Q_D}{t}$, stets kleiner ist als der der Pumpwirkung zuzuordnende Ausstoß durch den Durchlaß, $\frac{Q_p}{t}$. $\frac{Q_D}{t}$ ist vorzugsweise wesentlich kleiner als $\frac{Q_p}{t}$, beispielsweise 0,1 . $\frac{Q_p}{t}$. Bei den Vorrichtungen nach der Erfindung, bei denen $\frac{Q_p}{t}$ größer ist als $\frac{Q_D}{t}$, handelt es sich um eine im wesentlichen über Osmose wirkende Vorrichtung. Der gepumpte Ausstoß einer Vorrichtung nach der Erfindung ergibt sich aus der folgenden Gleichung:

$$\frac{Q_p}{t} = k \frac{A_m}{t_m} \text{ mal osmotischer Druck mal } \frac{\text{Löslichkeit des Arzneimittels}}{1 + \frac{\text{Löslichkeit des Arzneimittels}}{\text{Dicthe des Arzneimittels}}}$$

worin A_m = Fläche der Membrane, t_m = Dicke der Membrane, und k = ein Durchlässigkeits-Koeffizient, der bestimmt wird nach

$$\frac{\text{cm}^3 \text{ Flüssigkeit}}{\text{h cm}^2} \text{ mal } \frac{\text{Dicke der Membrane}}{\text{osmotischer Druck}}$$

2328409

Um den angestrebten Osmose-Mechanismus sicherzustellen, soll die maximale Größe des Durchlasses bestimmt sein nach der Gleichung:

$$\frac{A_s}{h} = \frac{1}{F} \frac{Q_p}{t} \cdot \frac{1}{DS},$$

worin A_s = die Querschnittsfläche des Durchlasses, h = die Länge des Durchlasses (bei einer Vorrichtung, bei der ein Durchlaß durch eine Membrane führt, entspricht dies der Dicke der Membrane), D = der Diffusions-Koeffizient des Wirkstoffes in der über Osmose in die Vorrichtung angezogenen Lösung, S = Löslichkeit in g/cm^3 , und $F = \frac{Q_p/t}{D/t}$, wobei F

stets wenigstens 2 und vorzugsweise mehr als 10, z.B. zwischen 10 und 1000, betragen sollte.

Die kleinste Größe des Durchlasses ist so zu wählen, daß in der Vorrichtung kein hydrostatischer Drucküberschuß ΔP entstehen kann. Diese kleinste Größe läßt sich nach der allgemeinen Gleichung bestimmen:

$$A_s = \left[\frac{LV}{t} \cdot 8\pi \cdot \frac{\eta}{\Delta P} \right]^{1/2},$$

worin A_s = die Querschnittsfläche des Durchlasses, η = die Viskosität der Lösung im Durchlaß, ΔP = der hydrostatische Druckunterschied im Innern und außerhalb der Vorrichtung, der vorzugsweise weniger als 20 Atmosphären beträgt, L = die Länge des Durchlasses, und V/t = die Ausströmgeschwindigkeit der Flüssigkeit aus der Vorrichtung.

Die Spender nach der Erfindung sind mit wenigstens einem Durchlaß ausgeführt. Die Anzahl der Durchlässe kann beliebig gemacht werden, solange die zusammengefaßten Abmessungen innerhalb der obengenannten Grenzen bleiben.

309851/1177

2328409

Während in Fig. 1 ein über Osmose wirkender Spender allgemeiner Ausbildung und in Fig. 2 ein Spender zur Abgabe eines Augenheilmittels dargestellt ist, versteht es sich, daß die Spender nach der Erfindung mit einer großen Vielfalt von Gestalten, Größen und Formen zur Verabreichung der zahlreichen Wirkstoffe mit gesteuerter Freisetzungsgeschwindigkeit in verschiedene Bereiche und Umgebungen weiterbildbar sind. Beispielsweise kann der Spender nach der Erfindung in Gestalt von kugeligem Granulat, Pillen, Tabletten, Stäben, Folien und Körnern zum Aufbringen von Wirkstoffen, wie z.B. biologischen Wirkstoffen auf beispielsweise Felder ausgebildet sein. Zur Verabreichung von Arzneimitteln kann er beispielsweise die Form einer oral einzunehmenden Tablette oder Pille haben, oder eine in die Vagina einführbare Vorrichtung sein, Implants, Vorrichtungen für bukkale Anwendung, Prothesen, Zervikalringe, intrauterin anwendbare Vorrichtungen mit beliebiger geometrischer Form zur bequemen Anordnung in der Gebärmutter, oder als Spender für Augenheilmittel mit zweckmäßiger geometrischer Gestalt ausgeführt sein, um ohne zu stören in der Umschlagfalte (Tränensack) des Auges festgehalten werden zu können.

Bei der in Fig. 6 dargestellten Ausbildungsform ist der Spender 10 im Hinblick auf die intrauterine Anwendung ausgebildet, um über Osmose ein Mittel zur Unfruchtbarmachung zu verabreichen. Der Spender 10 ist H-förmig ausgebildet. Er ist in eine Gebärmutterhöhle einsetzbar und liegt an den Wänden 23 und am Fundus uteri 24 der Gebärmutter 25 an. Am hinteren Ende 27 des Spenders 10 ist ein Rückholfaden 26 befestigt. Der Spender 10 weist eine Wand 14 auf, die von einer semipermeablen Membrane gebildet ist und eine Produktkammer (Wirkstoffkammer) 15 umschließt. Der Durchlaß 16 verbindet die Kammer 15 mit der Gebärmutterhöhle 25. In der Kammer 15 ist ein Wirkstoff 20, beispielsweise ein Mittel zur Unfruchtbarmachung enthalten, das in der in der Gebärmutter vorhandenen und durch die semipermeable Wand 14 in die Kammer eindringenden Flüssigkeit löslich sein und einen

2328409

osmotischen Druckunterschied zu dieser Flüssigkeit erzeugen kann. Der Wirkstoff kann auch in der permeablen Flüssigkeit beschränkt löslich sein. In diesem Fall ist ihm eine osmotisch wirksame gelöste Substanz zugemischt, die in Uterinflüssigkeit löslich ist und gegenüber außerhalb befindlicher Uterinflüssigkeit einen osmotischen Druckunterschied erzeugt. Uterinflüssigkeit oder in dieser enthaltenes Wasser kann durch die Wand 14 in die Kammer 15 mit einer Geschwindigkeit eindringen, die durch die Durchlässigkeit der Wand 14 bestimmt wird. Die in die Kammer 15 eindringende Flüssigkeit löst dispergierte Teilchen des Wirkstoffes 20 auf oder nimmt diese auf. Mit weiterem Eindringen von Flüssigkeit in die Kammer 15 wird diese gesättigte Wirkstoff-Lösung oder -Dispersion durch den Durchlaß 16 zur Gebärmutter hin mit einer Geschwindigkeit ausgeschoben, die der Durchdringungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit durch die Membrane entspricht, welche ihrerseits bestimmt ist durch die auf die Flüssigkeit wirkende osmotische Anziehungskraft, ausgedrückt als osmotischer Druckunterschied an der Wand.

In Fig. 7 ist eine weitere Ausbildungsform des Spenders 10 nach der Erfindung dargestellt, die zur Verabreichung eines Arzneimittels 20 in einem (nicht gezeichneten) Analkanal bestimmt ist. Der Spender 10 weist eine Wand aus einer semi-permeablen Folie 14 auf, welche obelisk-förmig mit einem vorderen Ende 8 und einem hinteren Ende 9 gestaltet ist. Die Wand 14 umgibt eine Wirkstoffkammer 15, die ein Reservoir bildet. In der Kammer (Reservoir) 15 ist ein Arzneimittel 20 in fester Form enthalten. Die Freigabe des Arzneimittels 20 erfolgt in dosierten Mengen über einen längeren Zeitraum durch den Durchlaß 16 hindurch, der in einen Auslaß 17' endet. Die Wand 14 kann isotrop oder anisotrop sein. Bei diesem über Osmose wirkenden Suppositorium erfolgt die Freisetzung des Arzneimittels über den bereits beschriebenen Mechanismus.

2328409

Die in Fig. 8 gezeigte Ausbildungsform einer Spenders 10 nach der Erfindung ist eine Dosage-Form (dosage form) zur oralen Verabreichung eines Medikamentes. Der Spender 10 weist eine Wand 14 auf, die wenigstens zum Teil aus einem semipermeablen Material besteht. Der Durchlaß 16 führt aus dem Spender heraus und gibt bei osmotischer Wirkung Arzneimittel 20 an die Umgebung des Spenders ab. Der Spender 10 kann mit mehr als einem Durchlaß ausgeführt sein.

Die in dem eben beschriebenen Spender vorhandene Wirkstoffmenge übersteigt anfänglich die Menge, die in der im Spender enthaltenen Flüssigkeit aufgelöst werden kann. Unter diesen physikalischen Bedingungen, nämlich bei Wirkstoff-Überschuß, ergibt sich durch osmotische Wirkungsweise des Spenders eine Freisetzungsgeschwindigkeit von im wesentlichen nullter Ordnung. Die Wirkstoff-Freisetzung ist bei Bedarf veränderbar, indem man wenigstens einen Teil des semipermeablen Materials mit einem die Freisetzungsgeschwindigkeit nach einem Muster (variabel) bestimmenden Material überzieht.

Das die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmende Material wird in der Umgebung abgebaut und legt semipermeable Material unterschiedlicher Größe frei. Dies führt zu Veränderungen der Geschwindigkeit, mit der die Flüssigkeit in den Spender eintritt, und damit zu Veränderungen der Freisetzung-Geschwindigkeit des Wirkstoffes. Die Verwendung derartiger die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmender Überzüge ist in Fig. 9 dargestellt, die einen Spender 10 im Schnitt zeigt. Die in Fig. 9 gezeichnete Ausbildungsform des Spenders ist der in Fig. 3 ähnlich und weist zusätzlich die die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmenden Überzüge auf. Der Spender 10 ist entsprechend Fig. 9 mit Wänden 14, 18 und 19 versehen, die eine Innenkammer 15 begrenzen. In der Kammer 15 sind ein Wirkstoff 20 und eine Flüssigkeit 21 enthalten. Die Wände 14 und 18 sind aus einem semipermeablen Material hergestellt und würden bei

309851/1177

2328409

Fehlen des Überzuges den Durchtritt der Außenflüssigkeit aus der Umgebung in die Kammer 15 zulassen und den Wirkstoff 20 durch einen (nicht gezeichneten) kleinen Durchlaß über Osmose freisetzen. An den Wänden 14 und 18 sind die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmende Überzüge 9' angebracht, die aus synthetischen oder natürlich vorkommenden Materialien hergestellt sind, welche schnell oder langsam abgebaut werden können und für Außenflüssigkeiten undurchlässig sind. Die Überzüge 9' werden in der Anwendungsstelle durch Prozesse wie z.B. Löslichmachung, Hydrolyse o.ä. abgebaut. Verschiedene Bereiche des semipermeablen Materials können mit verschiedenen die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmenden Überzügen versehen sein, so daß wechselnde Flächenbereiche semipermeablen Materials freigelegt werden und sich in entsprechender Weise wechselnde Arzneimittel-Freisetzungsgeschwindigkeiten ergeben.

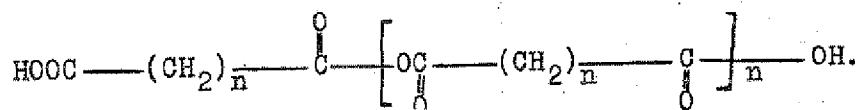
Um die angestrebte Wirkung der die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmenden Überzüge zu erzielen, sind diese Überzüge für die die semipermeablen Wände durchdringende Flüssigkeit undurchlässig. Sehr vorteilhaft für die Herstellung von die Freisetzungsgeschwindigkeit variabel bestimmenden Überzügen bei oralen Verabreichungsformen von Arzneimitteln sind die darmlöslichen Überzüge, die dem Angriff von Magenflüssigkeit standhalten und den Durchtritt von Wasser durch die Wand verhindern, sich jedoch im Darm auflösen und Flüssigkeit in den Spender eindringen lassen und somit einen vorbestimmten Verlauf der Freisetzung herbeiführen. Zu den für die Anwendung der Erfindung geeigneten darmlöslichen Überzügen gehören jene Materialien, die von den Enzymen im Darmtrakt umgesetzt werden sowie jene, die eine ionisierbare polymerisierte Säure aufweisen, häufig ein Polymer mit langen Ketten mit ionisierbaren Carboxyl-Gruppen, u.ä. Zu den gebräuchlichen Materialien für die Herstellung eines darmlöslichen Überzuges zählen Keratin, Keratin über Sandarak und /, ^{Tolu-Balsam} ternare Copolymeren des Styrol, Methacrylsäure mit Butyl-Halbester der Maleinsäure, u.ä.

309851/1177

2328409

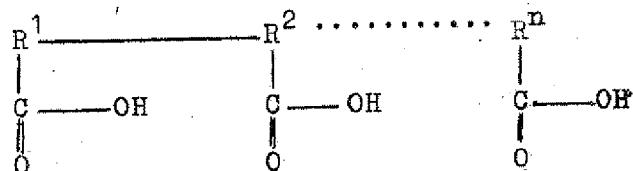
Gebräuchliche darmlösliche Überzüge sind angegeben in Reminton's Pharmaceutical Sciences, Mach Publishing Co., Eaton, Penna., 13. Ausg., 1965, S. 604 bis 605.

Der an der semipermeablen Wand 14 angebrachte Überzug 9' kann auch aus einem die Freisetzung zeitabhängig bestimmenden Material hergestellt sein, das sich in Umgebungsflüssigkeiten allmählich abbaut und auf diese Weise die semipermeable Wand für die Umgebungsflüssigkeit zugänglich macht. Durch Verändern der Dicke des Überzuges kann jede beliebige Freisetzungskurve programmiert werden. Zu derartigen Materialien gehören beispielsweise jene, die sich in Flüssigkeiten langsam auflösen sowie Überzugsmaterialien, die in Körperflüssigkeiten hydrolysiieren, beispielsweise die polymeren, im wesentlichen linearen zweibasischen Säureanhydride nach der Formel



Andere Überzüge weisen Polyanhydrid-Polymeren der Sebacin- und Acelainsäure und Polyhydroxy-Essigsäuren auf.

Der Überzug 9' kann auch aus einer hydrophoben Polycarbon-säure mit durchschnittlich einem ionisierbaren Wasserstoffatom je 8 bis 22 Kohlenstoffatomen bestehen. Diese Polysäure-Überzüge bauen sich durch Ionisieren des Wasserstoffatoms der Carboxyl-Gruppe ab. Dieser Zerfall erstreckt sich über einen längeren Zeitraum, wobei die semipermeable Wand während eines entsprechend langen Zeitraums freigelegt ist. Für Überzüge geeignete Polycarbonsäure-Materialien sind beispielsweise die hydrophoben Polysäuren nach der allgemeinen Formel



309851/1177

2328409

worin R unabhängig gewählte organische Reste sind, um durchschnittlich insgesamt zwischen 8 und 22 Kohlenstoffatome je Wasserstoffatom der Carboxyl-Gruppe zu erhalten. Durch Verändern dieses Verhältnisses innerhalb des angegebenen Bereiches lassen sich die Abbaugeschwindigkeiten der aus diesen Polysäuren hergestellten Materialien beeinflussen. Die durch R¹, R² bis Rⁿ dargestellten organischen Reste können aus der Gruppe mit Kohlenwasserstoff-Resten und organischen Resten mit Heteroatomen gewählt sein. Als Heteroatome in R¹, R² bis Rⁿ sind beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Phosphor sowie andere Heteroatome geeignet.

Eine Gruppe der zum Überziehen des nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Spenders nach der Erfindung verwendeten Überzugsmaterialien enthält hydrophobe Polymere einer Säure aus der Gruppe mit Acrylsäure, Niedralkyl-Acrylsäuren mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen je Monomer-Einheit und Maleinsäure, entweder allein oder als Copolymer mit bis zu ungefähr 2 Mol je Säure-Mol eines Copolymerisats aus einem olefinisch ungesättigten Monomeren wie z.B. Äthylen oder Vinyläther mit niedrigen Alkylresten mit beispielsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei etwa 20% bis 90% der Säuregruppen mit einem Alkanol mit zwischen 1 und etwa 10 Kohlenstoffatomen verestert wurden und wobei das Verhältnis der Gesamtzahl der Kohlenstoffatome zu den Wasserstoffatomen der Carboxyl-Gruppe zwischen etwa 9:1 und etwa 20:1 beträgt. Als Überzugsmaterial ebenfalls geeignet sind die hydrophoben, teilweise veresterten Copolymere der Acrylsäure, Methacrylsäure oder der Maleinsäure mit, je Säure-Mol, zwischen 0,2 und 1,5 Mol Äthylen oder Vinyläther mit niedrigen Alkylresten mit beispielsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein Anteil zwischen etwa 35% und etwa 70% der gesamten Carboxyl-Gruppen mit einem niedrigen Alkanol mit zwischen etwa 3 und etwa 10 Kohlenstoffatomen verestert ist. Bei diesen Copolymeren liegt das Verhältnis der Kohlenstoffatome zu den Wasserstoffatomen der Carboxyl-Gruppe zwischen etwa 10:1 und etwa 15:1. Weiterhin sind geeignet

309851/1177

2328409

hydrophobe Copolymeren der Maleinsäure mit, je Mol Maleinsäure, etwa 1 Mol Äthylen oder Methylvinyläther. Etwa die Hälfte der gesamten Carboxyl-Gruppen dieses Copolymeren ist mit einem niedrigen Monoalkanol mit zwischen 4 und 8 Kohlenstoffatomen verestert, wobei das Verhältnis der Kohlenstoffatome zu den Wasserstoffatomen der Carboxyl-Gruppe zwischen etwa 10:1 und etwa 14:1 o.ä. beträgt. Andere zeitlich verzögert freisetzende Materialien sind Fettsäuren mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, Fettalkohole mit zwischen 14 und 30 Kohlenstoffatomen, die Ester der Mono-, Di- oder Triglycylester von Fettsäuren mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, Silikon und substituierte Silikonderivate und dgl.

Diese die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmenden Überzüge sind mit besonderem Vorteil bei osmotisch wirkenden oralen Verabreichungsformen von Arzneimitteln, beispielsweise bei dem in Fig. 10 dargestellten Spender 10 anwendbar.

Der Spender 10 dient der oralen Verabreichung eines Medikamentes und gibt dieses an eine vorgewählte Umgebung mit einer Freisetzungsgeschwindigkeit nullter Ordnung ab. Der Spender 10 weist eine Wand 14 auf, die vollständig oder wenigstens zu einem Teil von einer Membrane aus einer semipermeablen Folie gebildet ist, die das Arzneimittel umschließt. Auf die semipermeable Wand 14 ist ein Überzug 9' mit konstanter oder unterschiedlicher Dicke aufgebracht, der sich im gastrointestinalen Trakt abbaut oder aufgelöst wird. Der Überzug 9' kann aus einem darmlöslichen Material hergestellt sein, das im Magen nicht zerstört wird, sich im oberen Darmtrakt jedoch leicht auflöst. Es kann sich auch um ein Material handeln, das sich allmählich und kontinuierlich abbaut oder während der Wanderung des Spenders durch den gastrointestinalen Trakt aufgelöst wird. Die Freisetzung des Arzneimittels aus dem Spender heraus erfolgt über einen Durchlaß 16. Der Spender 10 weist wenigstens einen Durchlaß auf. Es können zusätzliche Durchlässe vorgesehen sein, um die Freisetzung der gleichen

2328409

oder einer größeren Menge Arzneimittel bei verschiedenen osmotischen Pumpleistungen an den Wirt oder die Umgebung zu erzielen. Fig. 10 zeigt den Spender 10 im Schnitt. Es sind die das Arzneimittel 20 umgebende semipermeable, unverdauliche, nicht-toxische und biologisch inerte Wand 14 und der Durchlaß 16 zu erkennen. An der Wand 14 ist ein die zeitlich verzögerte Freisetzung bewirkender Überzug 9 angebracht. Die Menge des im osmotisch wirksamen Spender untergebrachten Arzneimittels 20 richtet sich selbstverständlich nach dem Wirt und nach der Länge der Zeit, die es im Wirt verbleiben soll, bevor es aus dem Körper ausgeschieden wird.

Die Erfindung wird mit weiteren Einzelheiten anhand der folgenden Beispiele erläutert.

BEISPIEL 1

Es wird ein Spender zur Abgabe eines Arzneimittels über Osmose im wesentlichen entsprechend der in Fig. 2, 3 und 4 dargestellten Ausbildungsform hergestellt. Der Spender ist ellipsenförmig und weist zwei äußere semipermeable Wände, die in der Zeichnung mit 14 und 18 bezeichnet sind, sowie eine innere mittlere Wand , 19, auf, deren Mittelbereich eine Kammer zur Aufnahme von Arzneimittel bildet. Die Außenwände sind mit der mittleren Wand verschmolzen. Aus der Innenkammer des Spenders führt zur Freisetzung des Arzneimittels ein Durchlaß 16 nach außen.

Zuerst wird das Ausgangsmaterial für die beiden semipermeablen Wände hergestellt, indem man 1T. Polyurethanäther (Estane^R 5714, Handelsname der B.F. Goodrich Co.) gut mit 3 T. Tetrahydrofuran vermischt und das Gemisch auf einem mit Silikon beschichteten trennfähigen Papier zu einer Folie von 0,25 mm Dicke auszieht. Die Folie wird bei Raumtemperatur an der Luft getrocknet und ergibt ein Material mit einer Dicke von etwa 0,06 mm. Aus der Folie werden als semipermeable Wände

2328409

des Spenders zwei ellipsenförmige Stücke von je etwa 16 mm . 6,75 mm ausgeschnitten. Sodann wird das Ausgangsmaterial für die mittlere Wand hergestellt, indem man 20 T. Äthylenvinylacetat, 80 T. Methylenchlorid und 9,1 T. eines blauen Pigmentes (blue lake) miteinander vermischeht und zu einer Folie gießt, die nach dem Trocknen eine Dicke von 0,10 mm aufweist. Aus dieser Folie wird ein 0,5 mm breites ellipsenförmiges Stück von 16 mm . 6,75 mm ausgeschnitten. Dieses ellipsenförmige Stück ist hohl. Dieses mittlere Wandstück wird mit einer unter Vakuum arbeitenden Laminierzvorrichtung als Schicht auf eine der semipermeablen Wände aufgebracht.

Ein osmotisch wirksames Arzneimittel, Pilocarpinnitrat, mit einer Löslichkeit von $0,25 \text{ g/cm}^3$ in Wasser, wird in Äthylen/Vinylacetat dispergiert und in die Kammer der mittleren Wand eingefüllt. Über den mittleren Ring wird mit Seidenfaden eine poröse Naht gelegt und die dritte Wand als Schicht über die Naht und den mittleren Ring aufgebracht.

Wird dieser Spender am menschlichen Auge eingesetzt, wird Wasser aus der Tränenflüssigkeit sofort über Osmose durch die semipermeable Membrane hindurch in die Mittelkammer des Spenders angezogen und löst dort das Arzneimittel auf. Beim weiteren Eindringen von Wasser entsteht schnell ein osmotischer Druck, der das Arzneimittel entlang der porösen Seidenfadennaht abgibt, welche tatsächlich einen Durchlaß von der Mittelkammer zur Umgebung des Spenders bildet. Die Freisetzung des Pilocarpinnitrats aus dem Spender erfolgt gesteuert mit einer konstanten Abgabe von $30 \mu\text{g}/\text{h}$.

BEISPIEL 2

Es wird ein nach dem Osmose-Prinzip arbeitender Spender für die Abgabe des Wirkstoffes, Kaliumchlorid, über Osmose hergestellt. Kaliumchlorid läßt sich mit Vorteil als

2328409

Arzneimittel verwenden, wird jedoch auch zum Auftauen von Eis und Schnee und als Mittel zum Einstellen der Ionenstärke benutzt. Kristallines Kaliumchlorid und ein Bindemittel werden zu Tabletten mit einem Gewicht von 500 mg und einem Durchmesser von 9,5 mm verpreßt. Die Tabletten werden in einer Vorrichtung (Wurster air suspension apparatus) unter Verwendung einer 5-prozentigen Lösung von Polymer in Dioxan mit Zelluloseacetat (Eastman Kodak E-320) überzogen. Die Dicke des Überzuges beträgt etwa 0,25 mm. Durch mechanisches Bohren oder durch Laser-Bohren wird bei jeder überzogenen Tablette ein Durchlaß durch die äußeren Überzüge zum Kaliumchlorid-Kern hergestellt. Die Durchmesser der Durchlässe liegen zwischen 0,10 mm und 0,27 mm.

Sobald die Spender in ein wässriges Testmedium eingelegt sind, nehmen sie durch ihre semipermeablen äußeren Überzüge Wasser auf. Dieses Wasser löst Wirkstoff. Die Wirkstoff-Lösung wird unter osmotischem Druck mit 26 mg \pm 5% KCl pro Stunde abgegeben. Diese Abgabeleistung bleibt, wie in Fig. 11 zu erkennen, während eines längeren Zeitraumes konstant. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist nicht von den Abmessungen des Durchlasses, soweit sie innerhalb des getesteten Bereiches liegen, abhängig. In weiteren Versuchen wurde der Durchmesser des Durchlasses auf 0,0025 mm oder darunter verringert oder auf 0,50 mm oder darüber erhöht. Eine Freisetzung über Osmose stellte sich ein, jedoch häufig mit Geschwindigkeiten, die den Abmessungen des Durchlasses proportional verschieden waren.

BEISPIEL 3

Spender werden entsprechend dem Beispiel 2 hergestellt, gewogen und mit einer Farbmarkierung gekennzeichnet. Acht gekennzeichnete Spender werden mit regelmäßigen zeitlichen Zwischenabständen zwei Hunden verabreicht. Zwölf Stunden nach Verabreichung der ersten Spender werden die Hunde getötet und die

309851/1177

2328409

Spender herausgenommen, gespült, getrocknet und gewogen.
Das Diagramm in Fig. 12 zeigt für jeden Spender das Gewicht des abgegebenen KCl. Die mittlere KCl-Abgabeleistung liegt bei 24,3 mg/h, ein Betrag, der mit dem im Beispiel 2 ermittelten Wert übereinstimmt.

BEISPIEL 4

700 mg-Portionen von Natriumphenobarbital werden zu kapsel-förmigen Kernen verpreßt, an 0,4 mm im Durchmesser messenden Drähten aufgefädelt und dann zur Herstellung eines Tauchüber-zuges in eine Lösung von Zelluloseacetat (Eastman Kodak E-376) in Dioxan getaucht und getrocknet. Der getrocknete Zellulose-acetat-Überzug hat eine Dicke von etwa 0,28 mm. Die Drähte werden fortgenommen, so daß Durchlässe mit einem Durchmesser von 0,4 mm entstehen. Diese Spender geben Phenobarbital über einen Osmose-Mechanismus mit einer konstanten Freisetzungsgeschwindigkeit ab. Werden diese Spender während zwei Stunden in simulierten Magensaft und dann in simulierte Darmflüssig-keit, wie in The United States Pharmacopoeia, 18. Über-arbeitung, 1970, S. 1026 und 1027, beschrieben, gelegt, ergeben sich die in Fig. 13 angegebenen, vom pH-Wert unab-hängigen Freisetzungsgeschwindigkeiten.

BEISPIEL 5

Es wird ein Spender entsprechend Beispiel 1 hergestellt. Die Vorrichtungen erfahren dann eine zusätzliche Behandlung durch Überziehen der semipermeablen Wände mit einem wasser-durchlässigen, die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmenden Überzug aus hydrophobem Polymeren.

Das Material für diesen Überzug ist der n-Pentanolhalbester des Copolymeren aus Äthylen und Maleinsäure-Anhydrid.

2328409

Das Copolymer wird wie folgt dargestellt: 12,6 g (0,10 Äquivalente) des Copolymeren aus Äthylen und Maleinsäure-Anhydrid (Monsanto EMA, Sorte 31) werden mit 50 ml (0,6 Mol) n-Pentylalkohol bei 120 bis 125 °C während 7 Stunden gerührt. Die Lösung wird gekühlt und Methylchlorid zugegeben, um das Produkt auszufällen (Gesamtvolumen 3 l). Der Niederschlag wird abgetrennt und in 75 ml Aceton gelöst. Nach dem Abziehen des Acetons wird das polymere Produkt durch Analyse als der Pentylhalbester der Säureform des anfänglichen Anhydrid-Copolymeren bestimmt.

Dieses Polymere wird in wenig Aceton gelöst, mit einer Rakel auf die semipermeablen Wände der Spender aufgetragen und trocknen gelassen. Beim Einsetzen des überzogenen Spenders in den Bereich eines menschlichen Auges wird zunächst kein Arzneimittel aus der Innenkammer freigesetzt, da der wasserundurchlässige, die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmende Überzug den Durchtritt von Wasser durch die semipermeablen Wände verhindert, so daß das Arzneimittel weder osmotischen Druck noch osmotische Pumparbeit entwickelt. Der den Verlauf der Freisetzung bestimmende Überzug ist jedoch abbaubar, so daß die semipermeablen Wände nach einer Anfangsphase mit Wasser in Berührung kommen und eine gesteuerte protrahierte Freisetzung des Arzneimittels über Osmose beginnt.

BEISPIEL 6

Eine Anzahl der nach Beispiel 2 hergestellten und mit Zelluloseacetat überzogenen Spender erhält einen weiteren äußeren Überzug. Dieser ist ein darmlöslicher Überzug, der gegen die Azidität des Magens resistent ist und das Eindringen jeglicher Flüssigkeit in die Kammer und die Abgabe von Arzneimittel aus dem Spender verhindert, jedoch in der Alkalinität des Darms abgebaut wird und die Freisetzung von Arzneimittel über Osmose zuläßt. Zu den mit Vorteil verwendbaren darmlöslichen Überzügen gehören Keratin, Calciumalginat, Schellack und dgl.

2328409

Die Freisetzungskurve für diesen Spender weist zunächst einen Abschnitt aus, während dem im Magen keine Abgabe erfolgt, an den sich ein Abschnitt anschließt, der bestimmt ist durch die Freisetzung im Darm nach Auflösung des Überzuges (Fig. 14).

BEISPIEL 7

Bei einem nach dem Osmose-Prinzip arbeitenden Spender, beispielsweise in einer Ausbildungsform entsprechend dem Beispiel 1, der zwei semipermeable Membranen aufweist, wird nur eine Membrane mit einem die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneimittels bestimmenden darmlöslichen Überzug aus einem Gemisch aus Schellack und n-Butylstearat versehen. Durch orales Einnehmen dieses Spenders gelangt dieser in den Magen und Arzneimittel wird über Osmose mit einer konstanten Geschwindigkeit freigesetzt. Sobald der Spender in den Darm wandert, zerfällt der darmlösliche Überzug und legt eine weitere semipermeable Membrane frei. Die Geschwindigkeit der osmotisch bewirkten Freisetzung steigt proportional zu einer neuen konstanten Geschwindigkeit an.

309851/1177

2328409

Zusammenfassend kann ausgeführt werden, daß die Erfindung eine einfache Abgabevorrichtung (Spender) für die protrahierte Freisetzung von Wirkstoffen durch einen Osmose-Mechanismus schafft. Der Spender weist eine Wand auf, die eine osmotisch wirksame gelöste Substanz mit einem Wirkstoff umschließt und enthält. In der Wand ist ein kleiner Durchlaß ausgebildet, der die Verbindung zwischen der gelösten Substanz mit dem Wirkstoff und der Umgebung des Spenders herstellt. Die Wand des Spenders besteht wenigstens zum Teil aus einem Material, das für eine an der Anwendungsstelle gewöhnlich vorkommende Außenflüssigkeit semipermeabel, jedoch für den Wirkstoff im wesentlichen undurchlässig ist. Bei der Anwendung durchdringt die Außenflüssigkeit, die gewöhnlich Wasser ist, die semipermeablen Teile der Wand und löst einen Teil der osmotisch wirksamen gelösten Substanz mit Wirkstoff, die von der Wand umgeben sind, auf. Bei weiterem Durchtritt von Flüssigkeit durch die Wand wird ein osmotischer Druck erzeugt, der die Abgabe des Wirkstoffes durch den kleinen Durchlaß hindurch bewirkt. Bei Bedarf ist an der semipermeablen Membrane ein Überzug aus einem Material angebracht, das in bestimmten Umgebungen (Medien) abbaubar ist, um die Freisetzungsgeschwindigkeit zu drosseln. Durch den Überzug ist die freiliegende Fläche des semipermeablen Materials veränderbar.

/Ansprüche

309851/1177

DR. ING. F. WUESTHOFF
 DR. E. v. PECHMANN
 DR. ING. D. BEHRENS
 DIPL. ING. R. GOETZ
 PATENTANWÄLTE

29

8 MÜNCHEN 90
 SCHWEIGERSTRASSE 2
 TELEFON (0811) 66 20 51
 TELEX 5 24 070
 TELEGRAMME:
 PHOTOTPATENT MÜNCHEN

1A-43 016

Ansprüche

1. Nach dem Osmose-Prinzip arbeitender Wirkstoff-Spender zur gesteuerten und kontinuierlichen Abgabe eines Wirkstoffes an eine Anwendungsstelle über einen längeren Abgabekreislauf aus einer Wirkstoff-Kammer, in der ein zur Abgabe ausreichender Überdruck durch sich auf einer Seite einer semipermeablen Wand aufgrund eines Osmosevorgangs erhöhenden Drucks erzeugt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Wand der Wirkstoff-Kammer aus einem semipermeablen Material hergestellt ist, das während des Abgabekreislaufs erhalten bleibt und für den Durchtritt einer an der Anwendungsstelle vorhandenen Außenflüssigkeit durchlässig, jedoch für den Durchtritt des Wirkstoffes im wesentlichen undurchlässig ist, daß in der Kammer eine osmotisch wirksame gelöste Substanz eingeschlossen ist, und daß zur Freisetzung von Wirkstoff aus dem Spender wenigstens ein vorbestimmter (vorgeformter) kleiner Durchlaß die Verbindung zwischen der Kammer und der Umgebung des Spenders herstellt, und nach dem Einsetzen des Spenders in die Anwendungsstelle aus dieser kommende Außenflüssigkeit durch die semipermeable Wand mit einer durch den osmotischen Druckunterschied an dieser bestimmten Geschwindigkeit in die Kammer dringt und in der Kammer den erforderlichen Überdruck erzeugt, der den Wirkstoff mit der bestimmten Geschwindigkeit über den längeren Zeitraum durch den Durchlaß in die Anwendungsstelle drängt.

2. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Außenflüssigkeit löslich ist.

3. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Wirkstoff in der Kammer mit einer organischen oder anorganischen gelösten Substanz vermischt ist, die einen höheren osmotischen Druck als die in der Anwendungsstelle vorhandene Außenflüssigkeit entwickelt.
4. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß die Außenflüssigkeit Wasser ist.
5. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Spender nur einen einzigen Durchlaß aufweist.
6. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Wirkstoff in der Kammer in einer Menge vorhanden ist, die die in der Außenflüssigkeit aus der Anwendungsstelle lösliche Menge des Wirkstoffes übersteigt.
7. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß die vom Spender an die Anwendungsstelle abgegebene Zubereitung ein Pflanzen-Nährstoff, ein Herbizid, Pestizid, Insektizid, Germizid, Fungizid oder Algizid ist.
8. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Wirkstoff ein Arzneimittel ist, das nach seiner Freisetzung aus dem Spender eine physiologische oder pharmakologische Wirkung erzeugt.
9. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 8, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Spender als orale Verabreichungsform zur Arzneimitteldelgabe an den gastrointestinalen Trakt geeignet und ausgebildet ist.
10. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 8, dadurch g e k e n n - z e i c h n e t, daß der Spender intrauterin anwendbar ist zur Arzneimitteldelgabe an die Gebärmutter.

2328409

- 3 -

11. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Spender zur Augenbehandlung in die Augenumschlagfalte (Tränensack) ausgebildet ist.

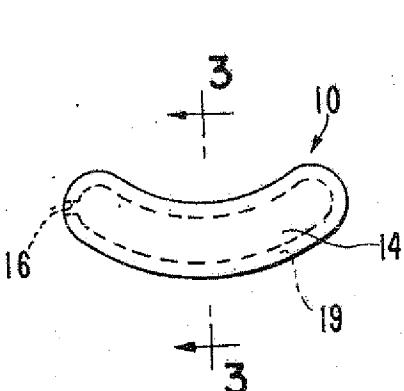
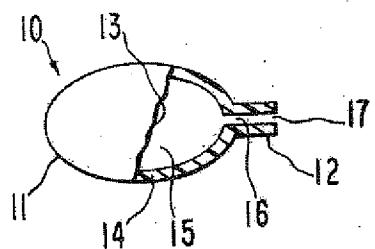
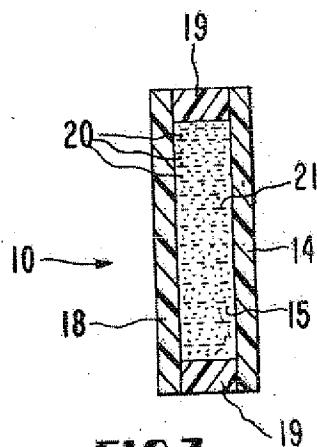
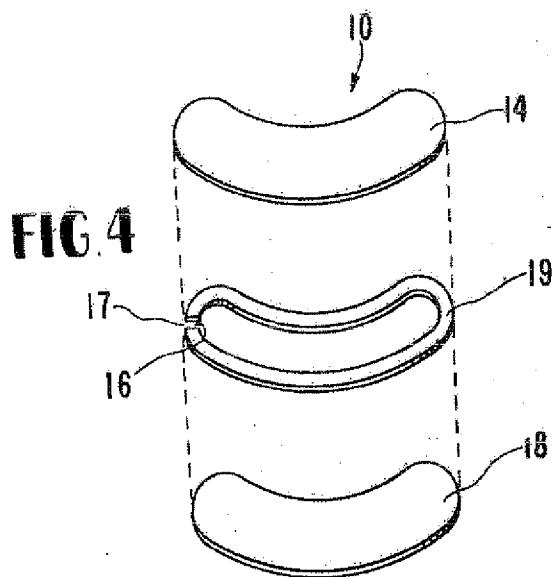
12. Wirkstoff-Spender nach Anspruch 1, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Teil des semipermeablen Materials von einem den Verlauf der Freisetzung (die Freisetzungsgeschwindigkeit) bestimmenden Überzug bedeckt ist.

13. Wirkstoff-Spender nach einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß das semipermeable Material aus Zelluloseacetat besteht.

309851/1177

32
Leerseite

37-

FIG.1**FIG.2****FIG.3****FIG.4**1A-43 016
Alza Corp.

12g 1-01 AT 04.06.73 0T 20.12.73

309851/1177

2328409

- 33 -

FIG 5

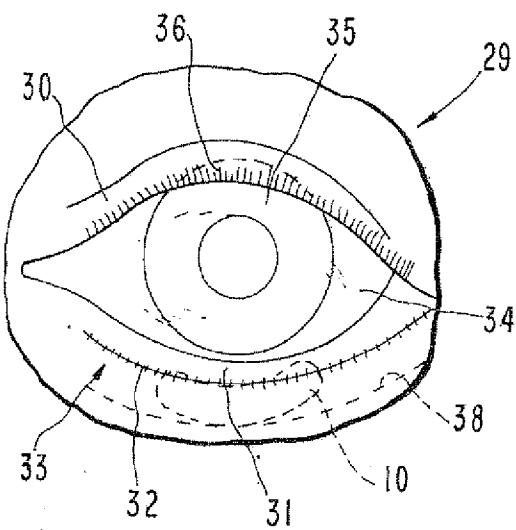
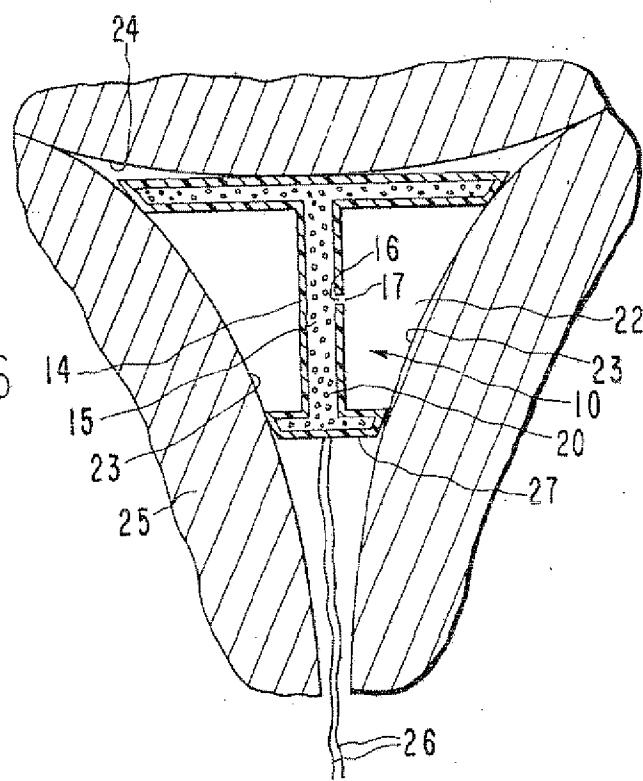


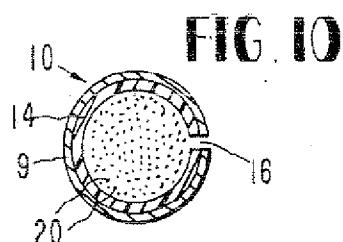
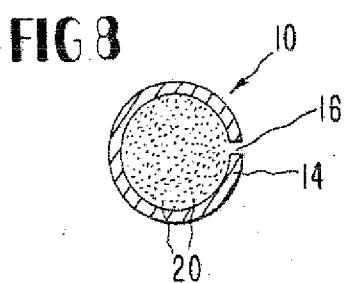
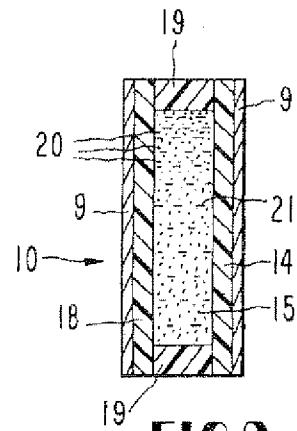
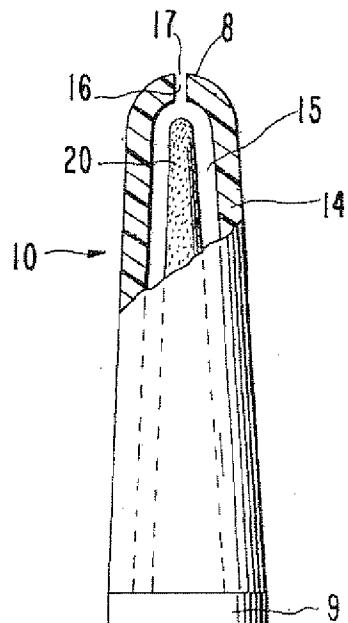
FIG 6



309851/1177

2328409

.34.



309851/1177

ORIGINAL INSPECTED

2328409

- 35 -

FIG. II

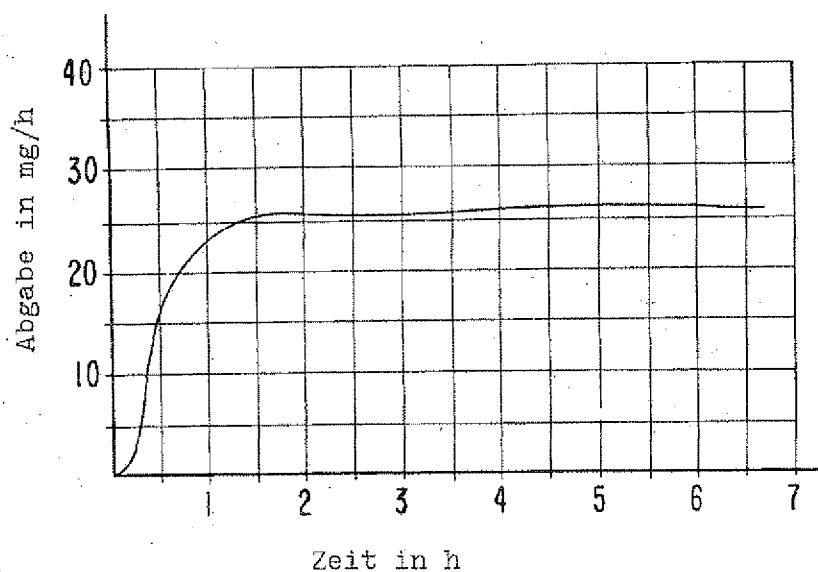
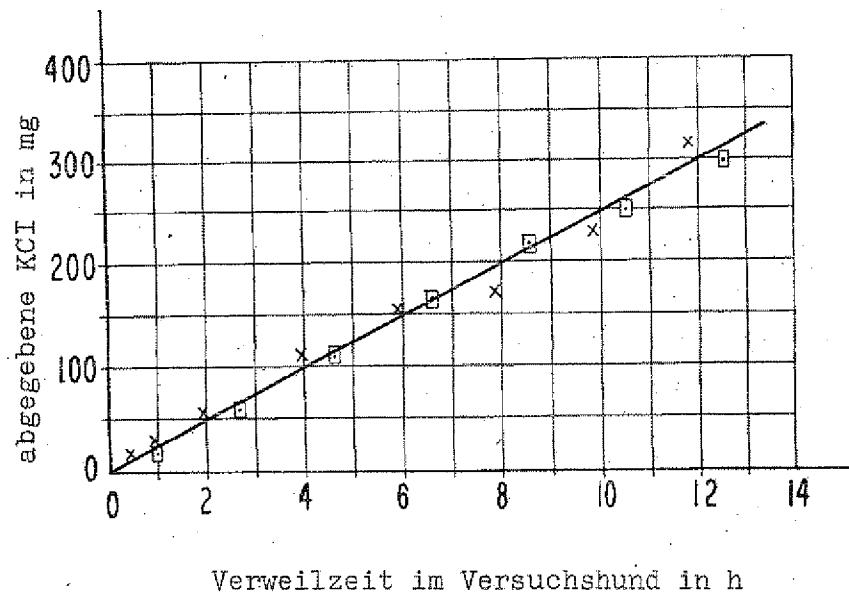


FIG. I2



309851/1177

FIG. 13 Aufent-
halt in
Magensaft Aufenthalt
in Darm-
flüssigkeit

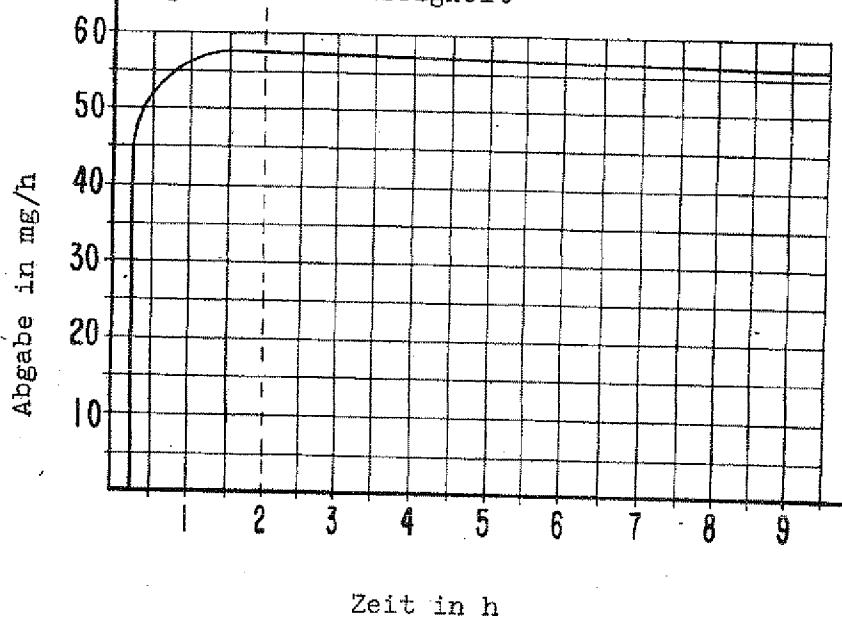
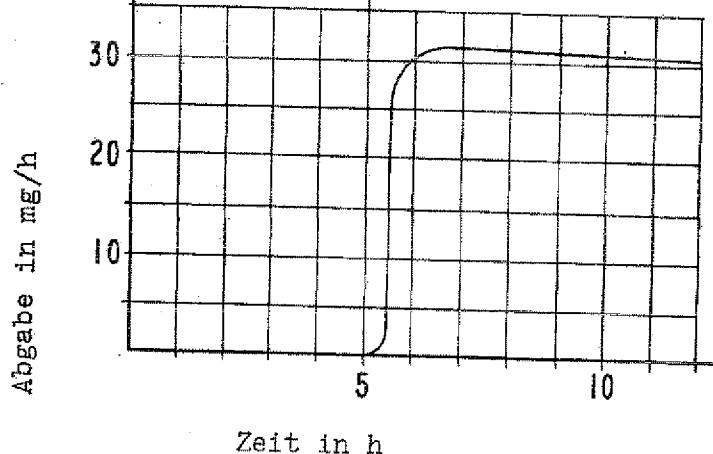


FIG. 14 Aufenthalt in
Magensaft Aufenthalt in
Darmflüssigkeit



309851/1177